

REPUBLIQUE FRANÇAISE

Avril 2005

Mise au point — Bon usage

Bon usage des antidépresseurs au cours des troubles dépressifs chez l'adulte

1 INTRODUCTION

L'objectif de cette mise au point est de :

- mieux identifier les patients qui requièrent un traitement par antidépresseur,
- optimiser le bon usage des antidépresseurs dans les troubles dépressifs.

Les médicaments antidépresseurs peuvent être répartis en 4 groupes (annexe 1) :

- imipraminiques (tricycliques),
- inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRS-NA),
- inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO sélectifs ou non),
- antidépresseurs de mécanisme pharmacologique différent.

En ambulatoire : il n'y a pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs, dans le traitement d'un épisode dépressif majeur (EDM), dit « caractérisé », d'intensité modérée et sévère.

2 INDICATION ET NON-INDICATION DES ANTIDEPRESSEURS DANS LES TROUBLES DEPRESSIFS

Il est rappelé qu'un diagnostic de dépression ne peut se poser qu'à l'issue d'un interrogatoire à la recherche de tous les symptômes définis par le DSM-IV (**annexe 2**).

L'appréciation de l'intensité des symptômes relève de l'évaluation clinique et éventuellement d'échelles validées.

L'évaluation du risque suicidaire doit être systématique avant toute prise en charge d'un épisode dépressif.

Si la prise en charge de la dépression nécessite un traitement médicamenteux antidépresseur, cette prescription n'est recommandée que dans les épisodes dépressifs « caractérisés » d'intensité modérée ou sévère :

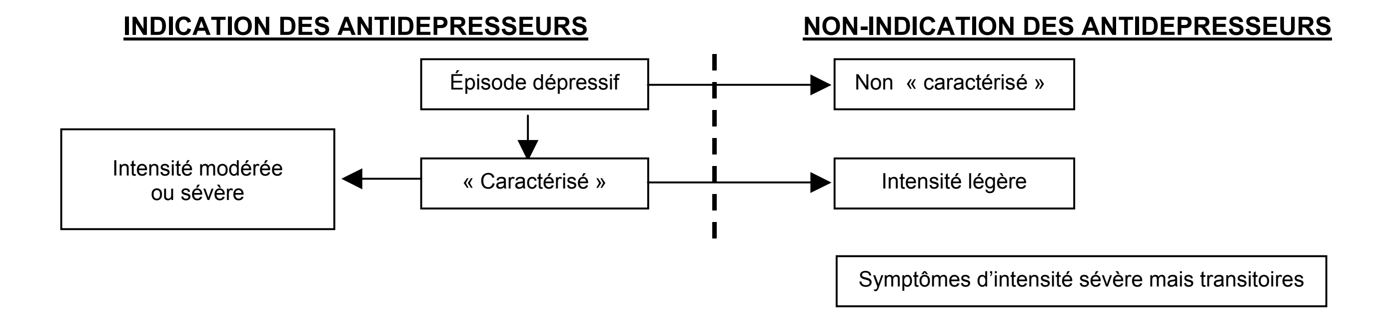
- caractérisés, c'est-à-dire définis par la classification du DSM-IV,
- d'intensité modérée ou sévère définie en fonction de l'évaluation du nombre, de l'intensité et du retentissement des symptômes dépressifs.

Il est recommandé de ne pas traiter par antidépresseur :

- les épisodes dépressifs caractérisés mais d'intensité légère ;
- les symptômes dépressifs ne correspondant pas aux épisodes dépressifs caractérisés selon le DSM-IV
  A savoir : symptômes isolés ou en nombre insuffisant pour remplir les critères DSM ou durée de l'épisode dépressif inférieure à 15 jours ;
- les symptômes d'intensité sévère mais transitoires (par exemple, une réaction à un deuil).

Dans ces trois cas, il est recommandé d'entreprendre une prise en charge adaptée :

- être à l'écoute du patient et lui apporter un soutien psychologique,
- revoir le patient (par exemple à 15 jours), pour suivre l'évolution des symptômes.



3 MODALITES DE PRESCRIPTION

L'objectif de la prescription d'un antidépresseur dans un épisode dépressif modéré ou sévère est la rémission des symptômes dépressifs et la disparition du retentissement sur le fonctionnement social, professionnel ou tout autre domaine important pour le patient.

3.1 Posologie

L'objectif est d'atteindre rapidement la posologie efficace (cf AMM).

Délai d'action

Le début de l'amélioration (1 à 3 semaines) est à différencier de l'obtention d'une réponse thérapeutique complète (2 à 8 semaines).

Il n'est pas démontré que :

- une classe d'antidépresseur ait un délai d'action plus court qu'une autre,
- l'administration d'emblée de doses élevées raccourcisse le délai d'action.

Durée et maintien du traitement

Le traitement d'un épisode dépressif comporte deux phases :

- la phase aiguë, dont l'objectif est la rémission des symptômes, est de 2 mois en moyenne (de 6 à 12 semaines) ;
- la phase de consolidation, dont l'objectif est de prévenir les rechutes, est de 4 à 12 mois en fonction des symptômes.

La durée totale du traitement d'un épisode se situe donc généralement entre 6 mois et un an.

Prévention des récidives

Un traitement prolongé au-delà d'un an peut être discuté afin de prévenir les récidives par exemple chez les patients ayant déjà présenté plusieurs épisodes dépressifs, mais n'ayant jamais présenté d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

3.2 Conduite d'un arrêt de traitement

- **L'arrêt du traitement** sera toujours progressif et programmé avec le patient.
- **Traitement < 1 an :** arrêt en quelques semaines, en diminuant par exemple toutes les semaines d'1/4 de la dose journalière.
- **Traitement > 1 an :** arrêt en quelques mois, en diminuant par exemple tous les mois d'1/4 de la dose journalière.

4 MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT

Avant toute prescription, il faut prendre en compte :

- les contre-indications et les effets indésirables spécifiques du traitement envisagé ;
- la comorbidité somatique (troubles cardiovasculaires, gastro-intestinaux, du sommeil, de l'appétit..) et/ou psychiatrique (anxiété, antécédents d'épisode maniaque ou hypomaniaque…) ;
- le risque suicidaire.

Il n'est pas recommandé d'associer systématiquement aux antidépresseurs des benzodiazépines, ou apparentés.

5 SUIVI DU PATIENT

En l'absence de traitement antidépresseur, il est recommandé de réévaluer la situation à distance de l'évaluation initiale.

Après la mise en route du traitement antidépresseur, il est nécessaire de réévaluer le patient :

- quelques jours après, afin d'évaluer la tolérance à court terme et le risque suicidaire ;
- au cours des deux premières semaines pour évaluer l'évolution clinique, la tolérance et l'observance et notamment dépister une aggravation possible de la symptomatologie dépressive ;
- à 4 semaines pour évaluer l'efficacité.

Le risque suicidaire doit être pris en compte tout au long du traitement, notamment chez le jeune adulte. La survenue de symptômes, tels que l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, l'hyperactivité, la nervosité et *a fortiori* les idées suicidaires nécessite des consultations plus fréquentes.

Chez la personne âgée :

Un risque d'hyponatrémie (souvent majoré par la co-prescription avec un diurétique), d'hypotension orthostatique et de troubles de l'équilibre sont les complications les plus fréquentes chez la personne âgée entraînant syndrome confusionnel ou chutes. Chez toute personne âgée sous antidépresseur, il est donc recommandé d'évaluer d'éventuels troubles de l'équilibre avant et après traitement, et de surveiller le ionogramme et la pression artérielle.
Le risque d'interactions médicamenteuses est accru chez le sujet âgé traité par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou par venlafaxine, avec notamment une augmentation de l'effet des anticoagulants oraux (AVK) et du risque hémorragique. Il est donc nécessaire de contrôler plus fréquemment l'INR et d'adapter éventuellement la posologie de l'anticoagulant oral.

En l'absence de réponse ou en cas de réponse partielle et/ou insuffisante à 4-6 semaines :

- réévaluer le diagnostic, l'observance et la possibilité d'interactions pharmacologiques ;
- si le diagnostic et l'observance sont corrects et en l'absence d'interaction pharmacologique :
  - soit augmenter la dose dans la fourchette posologique indiquée par l'AMM ;
  - soit changer de traitement, notamment en cas d'intolérance au traitement initial. Il sera alors préférable d'utiliser un antidépresseur d'une autre classe pharmacologique que celui prescrit initialement.

La résistance pharmacologique est définie par l'absence de réponse ou par une réponse partielle et/ou insuffisante <u>après 2 traitements successifs</u> par des antidépresseurs de classe pharmacologique différente administrés à dose et durée suffisantes. Dans ce cas, il est recommandé de demander un avis spécialisé.

Tous les traitements antidépresseurs sont susceptibles d'induire une ***inversion de l'humeur*** avec apparition d'une symptomatologie maniaque ou hypomaniaque. Dans ce cas, le traitement sera arrêté. La recherche d'antécédent d'épisode maniaque ou hypomaniaque est un préalable à toute prescription d'antidépresseur ; la prise en charge de ces patients relève d'un avis spécialisé.

6 LE SYNDROME DE SEVRAGE

Des symptômes sévères peuvent apparaître lors de l'arrêt d'un traitement antidépresseur.

- **Facteurs de risque :**
  - dose forte,
  - durée prolongée,
  - arrêt brutal du traitement,
  - demi-vie courte du médicament.
- **Symptômes les plus habituels :**
  - anxiété, irritabilité,
  - syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgie, malaise, vomissement, diarrhée, frissons),
  - cauchemars et insomnie récente,
  - nausées, sensations vertigineuses,
- **Début d'apparition :** dans les 4 jours suivants l'arrêt, rarement au-delà d'une semaine.
- **Durée :** une semaine en moyenne (peut être plus longue pour certains antidépresseurs).
- **Conduite à tenir :**
  - rassurer le patient sur le caractère transitoire de ses symptômes,
  - revenir temporairement, si nécessaire, à la dose précédente d'antidépresseur,
  - assurer un sevrage encore plus progressif.

7 INFORMATION AU PATIENT

Il est souhaitable d'informer les patients afin d'améliorer leurs connaissances sur la dépression et sur les propriétés du traitement antidépresseur. L'information doit porter sur :

- la manière et le moment de prendre les médicaments,
- le délai avant l'apparition des effets positifs du traitement,
- la nécessité de poursuivre le traitement même après l'amélioration clinique,
- les effets indésirables les plus fréquents du traitement,
- les possibilités de contact avec le médecin prescripteur en cas de question ou de problème (aggravation, survenue d'idées suicidaires),
- la nécessité d'un avis médical pour l'arrêt du traitement ou l'introduction d'un autre médicament pendant le traitement.

Il faut insister sur le fait que l'effet n'est pas immédiat et qu'une amélioration ne doit pas entraîner l'arrêt du traitement sans avis médical.

Il est recommandé de prévenir le patient du risque de rechute et de lui apprendre à repérer les signes de dépression.

ANNEXE 1 : Médicaments antidépresseurs commercialisés en France dans les épisodes dépressifs*

Imipraminiques : *clomipramine (Anafranil®), amoxapine (Défanyl®), amitriptyline (Elavil®, Laroxyl®), maprotiline (Ludiomil®), désipramine (Pertofran®), dosulépine (Prothiaden®), doxépine (Quitaxon®), trimipramine (Surmontil®), imipramine (Tofranil®).*

ISRS : *citalopram (Séropram®), duloxétine (Cymbalta®, non commercialisé en France), escitalopram (Séroplex®), fluoxétine (Prozac®), fluvoxamine (Floxyfral®), paroxétine (Deroxat®), sertraline (Zoloft®).*

ISRS-NA : *milnacipran (Ixel®), venlafaxine (Effexor®).*

IMAO non sélectifs : *iproniazide (Marsilid®)* ;
IMAO sélectifs A : *moclobémide (Moclamine®).*

Autres antidépresseurs: *miansérine (Athymil®), mirtazapine (Norset®), tianeptine (Stablon®), viloxazine (Vivalan®).*

** Les spécialités listées ici sont les spécialités princeps ; celles-ci sont citées à titre didactique et ne doivent pas occulter la possibilité et l'intérêt économique de prescrire un médicament générique.*

ANNEXE 2 : DEFINITION DE L'EPISODE DEPRESSIF caractérisé SELON LE DSM-IV

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir. 1- Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours signalée par le sujet (ex : pleurs). 2- Diminution marquée de l'intérêt et du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observé par les autres) 3- Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (ex : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. 4- Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours 5- Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur). 6- Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours 7- Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire prier ou se sentir coupable d'être malade). 8- Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres) 9- Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis de se suicider.
B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.
C. Les symptômes traduisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (ex : substance donnant lieu à abus, un médicament) ou une affection médicale générale (ex : hypothyroïdie).
E. Les symptômes ne sont pas impliqués par un deuil, c'est-à-dire qu'après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de 2 mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.